

Missbrauch von Opioidanalgetika- Eine Internetrecherche

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich- Schiller- Universität Jena

von Ronald Krüger
geboren am 08.07.1969 in Jena

Gutachter:**1. Prof. Dr. Winfried Meißner, Jena**

FSU- Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin/ Sektion Schmerztherapie
Erlanger Allee 101, 07747 Jena

2. Prof. Dr. Ralf Stumm, Jena

FSU- Jena, Institut für Pharmakologie und Toxikologie/ AG Neuropharmakologie
Drackendorfer Str. 1, 07747 Jena

3. Prof. Dr. Rainer Sabatowski, Dresden

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Universitäts SchmerzCentrum
Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	2
2. Einleitung	
2.1. Definition des akuten und chronischen Schmerzes	2
2.2. Prävalenz des chronischen Schmerzes	3
2.3. Therapieoptionen	4
2.4. Systematisierung der Opioidanalgetika	5
2.5. Stellenwert einzelner Opioidanalgetika in der Therapie	6
2.6. Arzneimittelabhängigkeit	6
2.7. Sucht	6
2.8. Toleranz	7
2.9. Missbrauch	7
2.10. Molekulare Wirkungsweise der Opioide	7
2.11. Verteilung der Opioidrezeptoren	8
2.12. Endogene Opioide	8
2.13. Verschreibungsverhalten von Opioidanalgetika in Deutschland und mögliche Bezugsquellen für den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch	9
2.14. Auswirkungen des Missbrauches	10
2.15. Verhinderung des Missbrauches	10
2.16. Motivation zur vorliegenden Internetanalyse	11
3. Ziele der Arbeit	11
4. Publierte Originalarbeit	12
5. Diskussion	28
6. Schlussfolgerungen dieser Arbeit	29
7. Literaturverzeichnis der Publikationsvorstellung	29
8. Anhang	
8.2. Danksagung	32
8.3. Ehrenwörtliche Erklärung	32

1. Zusammenfassung

Opioidanalgetika werden weltweit neben ihrem bestimmungsmäßigen Gebrauch auch missbräuchlich verwendet. Hinweise über diesen Missbrauch finden sich unter anderem im Internet in speziellen Chatforen. In der vorgelegten Untersuchung werden durch die Analyse eines Internetdrogenforums folgende Fragen untersucht:

- Welche therapeutisch verordneten Opioide finden in der Missbrauchsszene Verwendung?
- Auf welche Weise geschieht dies?
- Gibt es spezifische Unterschiede im Hinblick auf Beschaffung und Beliebtheit zwischen den Präparaten?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde in den Jahren 2010 und 2013 ein deutschsprachiges Drogenchatportal analysiert. Dazu wurden auf der homepageeigenen Suchmaschine definierte Suchbegriffe eingegeben, deren Ergebnisse auf einer externen Festplatte abgespeichert und anschließend hinsichtlich der Häufigkeit ihrer Nennung sowie Beschaffung, Inkorporation, Anwendung, Gefahren und Wirkung ausgewertet.

Am häufigsten wurden Tramadol, Codein, Tilidin, Morphin und Oxycodon genannt. Die anderen in der Arbeit untersuchten Opioide erschienen in weniger als 10% der Nennungen. Die orale Inkorporation wurde im Chat am häufigsten erwähnt, danach folgten die Injektion und die nasale Aufnahme.

2. Einleitung

2.1. Definition des akuten und chronischen Schmerzes

Schmerz ist nach den Kriterien der International Association for the Studie of Pain (IASP) ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlerlebnis, welches mit akuter oder potentieller Gewebeschädigung einhergeht, oder mit den Begriffen einer solchen beschrieben wird (Mersky und Bogduk).

Der akute Schmerz hat in der Regel eine sinnvolle Funktion und ist wichtig um eine drohende Gewebeschädigung zu vermeiden oder zu reduzieren (Beispiel: Legt man

unbewusst die Hand auf die noch heiße Herdplatte, entsteht ein akuter Schmerz, der zum Zurückziehen der durch thermische Schädigung bedrohten Hand führt).

Neben dem Akutschmerz gibt es den Begriff des chronischen Schmerzsyndroms bzw. der Schmerzkrankheit. Dieser Schmerz hat im Allgemeinen seine Warn- und Schutzfunktion verloren und weist selbst einen eigenständigen Krankheitswert auf. Dauert der Schmerz über einen längeren Zeitraum (drei bis sechs Monate) an und liegt kein körperliches Korrelat vor, das die Schmerzen ausreichend erklärt, so sprechen viele Autoren von chronischem Schmerz.

2.2. Prävalenz des chronischen Schmerzes

Untersucht man die Prävalenz des chronischen Schmerzes in Deutschland werden große Unterschiede beschrieben. In einer Arbeit von Wolff et al. (Wolf et al.) aus 2011 finden sich Angaben zwischen 15-25 %.

Petzke und Kohlmann beziehen in ihrer Arbeit (Petzke und Kohlmann) zu der gleichen Problematik Stellung. Sie konstatieren, dass die Prävalenz des chronischen Schmerzes nicht exakt beziffert werden kann. Sie diskutieren dabei die aktuelle Arbeit von Häuser und Kollegen (Häuser et al.), in der eine Unterscheidung zwischen einfachem chronischem Schmerz, einem Schmerzsyndrom mit hoher Beeinträchtigung und einer Schmerzkrankheit, die mit emotionalem Leid verbunden ist, getroffen wird. Die Kriterien für die eben genannten Abstufungen wurden durch die Anwendung der Definition des Schmerzes der IASP, den Schmerzgradeinteilungen I bis IV nach von Korff und unter Berücksichtigung des emotionalen Leidensdruckes festgelegt. Für Letzteres wurden die Symptome Angst und Depression mit vier Fragen aus dem Patient Health Questionnaire erfragt. Im Ergebnis der Untersuchung von Häuser definierten die Autoren den Begriff der "Schmerzkrankheit" wie oben beschrieben. Diese umfasst einen Schweregrad nach von Korff ab III, bei gleichzeitig erhöhten Angst- und Depressionswerten. So wurde für einfache chronische Schmerzen eine Prävalenz in Deutschland von 27%, für Schmerz mit hoher Beeinträchtigung von 7,4 % und für eine "Schmerzkrankheit" von 2,8 % ermittelt.

Häuser und Kollegen (Häuser et al.) kommen zu dem Ergebnis, dass zwar 23 Millionen Deutsche an chronischen Schmerzen leiden, aber die Mehrzahl der befragten Bürger geringe und nicht beeinträchtigende Schmerzen hat. 2,2 Millionen

Deutsche leiden an chronischen, beeinträchtigenden, nichttumorbedingten Schmerzen und begleitenden psychischen Beeinträchtigungen. In diesem Zusammenhang wird das Konzept der Schmerzkrankheit, welches von Cohen et al. (Cohen et al.) initiiert wurde, diskutiert. Es wird kritisch hinterfragt, ob dieses Konzept nutzbringend ist und die ermittelten Prävalenzraten mit der Notwendigkeit spezialisierter Schmerztherapie korrelieren. Auch Petzke und Kohlmann fragen unter anderem " ... ob die Behandlung von Menschen mit chronischen Schmerzen ohne relevanten Leidendruck und ohne Beeinträchtigung überhaupt notwendig ist". Warnend betrachten Radbruch und Schaible (Radbruch und Schaible) die Situation und meinen: "Die notwendige Weiterentwicklung der spezialisierten Schmerztherapie sollte nicht dazu führen, dass Deutschland ein Volk von Schmerzkranken wird."

2.3. Therapieoptionen

Die Therapie chronischer Schmerzen umfasst je nach Schweregrad adaptierte Therapiemodelle. Je nach Schmerzmechanismus (nozizeptiver/ neuropathischer oder gemischter Schmerz; „mixed pain“) kommen unterschiedliche Therapien zum Einsatz. Neben dem Versuch einer kausalen Behandlung und aktivierenden und schulenden Therapien durch Ergo- und Physiotherapie, werden differenziert Pharmaka unterschiedlicher Wirkungsweise verwendet. Bei neuropathischen Schmerz werden unter anderem Antidepressiva und Antikonvulsiva, gegen nozizeptiven Schmerz NSAR, Coxibe und sowohl Metamizol als auch Paracetamol eingesetzt. Die Verwendung von Opioiden ist eine mögliche Option in der Therapie beider Schmerzarten bei schwerem akutem und chronischem Verlauf. Die S3-Leitlinie der Deutschen Schmerzgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) zur "Langzeitanwendung von Opioiden zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen" (LONTS) nimmt dazu Stellung und gibt wichtige Handlungsempfehlungen. So kann ergänzend zu den oben genannten Verfahren und Medikamenten die ein- bis dreimonatige Therapie mit Opioidanalgetika bei chronischem Schmerz durch diabetisch bedingten Schmerz, neuropathischen Schmerz, durch Schmerz nach Herpes zoster Infektionen, bei Arthrose- und bei chronischem Rückenschmerz indiziert sein. Daneben kann bei Schmerz durch Osteoporose, Schmerz durch Gehirnläsionen wie bei sekundärem Kopfschmerz ein Therapieversuch durchgeführt werden. Eine Tagesdosis von > 120 mg

Morphinäquivalent soll dabei nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Nicht zum Einsatz kommen sollen Opioide bei Migräne und Spannungskopfschmerzen sowie Schmerzen bei seelischen Störungen.

2.4. Systematisierung der Opioidanalgetika

Es gibt mehrere Möglichkeiten der Systematisierung der bekannte Opiate und Opioide. Ursprünglich und namensgebend entstammen die Opiate dem getrockneten Milchsafte der Samenkapseln des Papaver somniferum. Dieser getrocknete Milchsafte wird als Opium bezeichnet. Er enthält verschiedene Alkaloide, von denen das bekannteste Morphin ist. Weitere Opiumalkaloide sind Noscapin, Codein und Papaverin. Neben den natürlich vorkommenden Opiaten gibt es synthetische Präparate. Sie werden als Opioide bezeichnet. Zu ihnen gehören Substanzen wie Fentanyl und Methadon. Ein halbsynthetisches Opioid ist Heroin, welches durch Acetylierung von Morphin hergestellt wird.

Entsprechend dem von der Weltgesundheitsorganisation 1986 entwickelten Stufenschema zur Tumorschmerztherapie wird zwischen Präparaten der WHO Stufe II (unter anderem Tramal, Tilidin, Codein) und Präparaten der Stufe III (unter anderem Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Hydromorphon) unterschieden.

Pharmakologisch werden Opioide aufgrund ihrer intrinsischen Aktivität und ihrer Rezeptoraffinität unterschieden in reine Agonisten, in Partialagonisten und reine Antagonisten. Substanzen mit agonistischen und antagonistischen Wirkungen wurden unter der Vorstellung entwickelt, dass sie weniger Abhängigkeits- und Missbrauchspotential besäßen. Dies wird durch die unterschiedliche Wirkung an den Opioidrezeptoren begründet. Während Nalbuphin und Pentazocin agonistisch am κ -Rezeptor wirken, wirken sie antagonistisch am μ -Rezeptor. Klinisch konnten diese Effekte aber nicht relevant nachvollzogen werden, so dass diese Substanzen keinen Stellenwert im klinischen Alltag besitzen.

Buprenorphin ist ein Partialagonist, welcher an die μ -Rezeptoren bindet. Aufgrund seines Partialagonismus wird selbst bei hoher Dosierung die maximale analgetische Wirksamkeit von Morphin nicht erreicht. Dies bezieht sich auch auf die Nebenwirkungen, wie das verminderte Auftreten von Atemdepressionen. Man bezeichnet dieses Phänomen als Ceiling-Effekt.

Als reiner Antagonist wirkt Naloxon. Es bindet an die Opioidrezeptoren, löst aber keine Wirkung aus.

2.5. Stellenwert einzelner Opioidanalgetika in der Therapie

Bezüglich des Stellenwertes der Opiate und Opioide in der ambulanten Schmerztherapie sehe ich Substanzen wie Tramal und Tilidin, Tapentadol, Morphin, Fentanyl, Oxycodon und Buprenorphin als wichtige Vertreter an. Substanzen wie Piritramid, Sufentanyl, Remifentanyl, Pethidin werden bevorzugt in der Anästhesie eingesetzt. Prinzipiell ist kein Opioid dem anderen in seiner Wirksamkeit überlegen. Es muss immer individuell titriert, beziehungsweise unter Beachtung der äquianalgetischen Dosierungen rotiert werden. Eine Kombination von Opioiden ist klinisch in der Regel nicht sinnvoll, von der gleichzeitigen Gabe eines retardierten Opioids und einer Durchbruchschmerz-Medikation bei Tumorschmerz abgesehen.

Opioiden können – anders als Nicht-Opioidanalgetika - zu Arzneimittelabhängigkeit, Sucht, Toleranz und Missbrauch führen. Die Begriffe Abhängigkeit, Sucht, Toleranz und Missbrauch werden in der Literatur nicht einheitlich definiert und teilweise synonym oder substanz- und verhaltensbezogen verwendet. Mutschler et al. unterscheiden die Begriffe im Kontext der Opioidproblematik wie folgt:

2.6. Arzneimittelabhängigkeit

Unter Arzneimittelabhängigkeit versteht man: "einen psychischen, oft auch physischen, Zustand der aus der Wechselwirkung des Pharmakons mit dem lebenden Organismus entsteht und durch Verhalten und andere Reaktionen charakterisiert ist, zu denen immer der Drang gehört, das Pharmakon periodisch oder wiederholt einzunehmen, um dessen psychische Effekte zu erleben, und in manchen Fällen auch, um die unangenehmen Effekte seines Fehlens zu vermeiden" (Mutschler et al.).

2.7. Sucht

Sucht ist definiert als ein Zustand periodischer oder chronischer Vergiftung, schädlich für den Einzelnen und für die Gesellschaft, der durch den wiederholten Genuss eines natürlichen oder synthetischen Arzneimittels hervorgerufen wird. Zur Sucht gehören psychische und physische Abhängigkeit, das dringende Bedürfnis und das Verlangen die Einnahme des Mittels fortzusetzen und es dazu unbedingt in die Hand zu bekommen sowie die Tendenz der Dosissteigerung (Mutschler et al.).

2.8. Toleranz

Unter Toleranzentwicklung gegenüber Opioiden versteht man die Notwendigkeit zur Dosissteigerung, um den gleichen gewünschten Effekt zu erreichen. Die Toleranzentwicklung betrifft auch Nebenwirkungen wie Übelkeit, Sedierung und Erbrechen, nicht aber die Obstipation oder die Tonuszunahme der glatten Muskulatur. Die Toleranzentwicklung findet NMDA- rezeptorvermittelt statt. Aus diesem Grund kann durch die Anwendung von Ketamin oder S- Ketamin die Toleranzentwicklung reduziert werden (Mutschler et al.).

Insgesamt sind die Mechanismen der Opioidtoleranz noch unzureichend untersucht.

2.9. Missbrauch

Unter Missbrauch verstand man einen andauernden oder gelegentlichen übermäßigen Medikamentengebrauch, welcher ohne vertretbare ärztliche Begründung geschieht. Da diese aber sowohl durch den Arzt als auch durch den Patienten verursacht sein kann, unterscheidet man zwischen: unerlaubtem Gebrauch, gefährlichem Gebrauch, dysfunktionalem Gebrauch und schädlichem Gebrauch. Unerlaubt bedeutet dabei, dass der Gebrauch von der Gesellschaft oder sozialen Gruppierungen nicht toleriert wird, gefährlich, dass der Gebrauch wahrscheinlich mit schädlichen Folgen für den Organismus verbunden ist, dysfunktional, dass der Gebrauch die Erfüllung von Anforderungen verhindert beziehungsweise beeinträchtigt und schädlich, dass der Gebrauch Schäden- Zellschäden oder/ und psychische Schäden- hervorgerufen hat (Willweber- Strumpf).

2.10. Molekulare Wirkungsweise der Opiode

Opioide vermitteln ihre Wirkungen über drei G- Protein gekoppelte Rezeptoren, die als μ -, κ -, und δ - Rezeptor bezeichnet werden. μ -, κ -, und δ - Rezeptor unterscheiden sich im Signalweiterleitungsprozess nur wenig, sie differieren aber wesentlich in ihrer anatomischen Verteilung im Nervensystem, was ihre zum Teil unterschiedlichen Wirkungen im Organismus erklärt.

Opioidrezeptoren aktivieren inhibitorische G- Proteine und führen dadurch zur Reduktion von cAMP in der Zelle. Dies führt zu eine Reduktion der Proteinkinase A- Aktivität, welche über die Phosphorylierung von Zielproteinen (u. a. den Vanilloidrezeptor) die Empfindlichkeit der Nozizeptoren herabsetzt. Zudem führt die

Aktivierung der postsynaptischen Opioidrezeptoren über die Aktivierung von G-Proteinen zu einer Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen und zur Hyperpolarisation von Neuronen der Schmerzbahn. Präsynaptisch führen die Opioidrezeptoren zu einer reduzierten Transmitterfreisetzung - zum Beispiel von Glutamat im Hinterhorn des Rückenmarks - indem sie spannungsgesteuerte Kalziumkanäle schließen (Mutschler² et al.).

Der pharmakologisch wichtigste Rezeptor ist der μ - Opioidrezeptor. Er vermittelt Analgesie, Miosis, Bradypnoe und Euphorie sowie (durch gastrointestinale μ -Rezeptoren) Obstipation. Der κ - Rezeptor vermittelt Analgesie, Sedierung und Miosis. Die Erregung des δ - Rezeptors führt zu Analgesie, Halluzinationen und Dysphorie.

2.11. Verteilung der Opioidrezeptoren

Opioidrezeptoren findet man prä- und postsynaptisch peripher und im Zentralnervensystem- hier vor allem in der Substantia gelatinosa des Rückenmarkes, im Thalamus und Hypothalamus, im limbischen System, der Formatio retikularis und dem Striatum. Peripher werden Opioidrezeptoren im Magen- Darmtrakt nachgewiesen.

2.12. Endogene Opioide

Endogene Opioide sind die körpereigenen Liganden der Opioidrezeptoren. Bekannt sind Betaendorphin, Dynorphine und Enkephaline. Diese Peptide werden durch gleiche Strukturmerkmale charakterisiert. Zum heutigen Zeitpunkt geht man davon aus, dass diese Substanzen an Analgesie, Euphorie und Appetitregulation beteiligt sind.

Endogene Opioide entfalten ihre Wirkung im Vorderhirn - hier zum Beispiel im limbischen System, im Thalamus, in den Basalganglien und im Hypothalamus. Ebenso wirken sie auf Strukturen des Mittelhirns, besonders im ventralen tegmentalen Areal. Letztgenannte Struktur bildet den Ursprung des mesolimbischen Systems. Von hier aus wird das limbische System mit Amygdala, Hippocampus und Nucleus accumbens mit dopaminergen Fasern innerviert. Die genannten Zielregionen des ventralen tegmentalen Areals sind wiederum mit der Großhirnrinde verbunden. Über die genannten Verschaltungen werden Belohnungsreize vermittelt.

Zudem wirken endogene Opioide auf den Nucleus raphe magnus in der Medulla oblongata. Im Rückenmark wirken sie an den Laminae I und II der grauen Substanz. Man geht davon aus, dass endogene Opioide durch die Modulation der Raphekerne und der Neurone im Hinterhorn antinozizeptive Wirkungen entfalten.

Es ist zu erwarten, dass Opioidanalgetika Opioidrezeptoren in Hirnarealen, welche Belohnung und Schmerzwahrnehmung verarbeiten, ungleich stärker aktivieren als endogen ausgeschüttete Opioide. Diese Annahme lässt sich mit der Tatsache begründen, dass exogene Opioide potente Agonisten sind und zu einer massiven Enthemmung des Belohnungssystems führen können. Der letztgenannte Prozess wird für die euphorisierende Wirkung der Opioidanalgetika verantwortlich gemacht und kann Opioidsucht verursachen (Höllt und Allgaier). Man geht davon aus, dass die missbräuchlich angestrebte Euphorie insbesondere dann erreicht wird, wenn ausreichend viele Opioidrezeptoren schlagartig aktiviert werden und wenn eine Opioidabstinenz vorausgegangen ist. Deshalb werden missbräuchlich inkorporierte Opioide oftmals so appliziert, dass sie zum schnellen Anfluten der Substanzen im Gehirn führen. Beispielhaft seien die schnell freisetzenenden Opioidanalgetika oder die Inkorporation durch Injektion genannt. Im Umkehrschluss ist für therapeutische Zwecke ein gleichbleibender Opioidspiegel erstrebenswert, um das Problem der Euphorie und Sucht zu minimieren. Dies kann mit transdermalen therapeutischen Systemen und Retardpräparaten erreicht werden.

2.13. Verschreibungsverhalten von Opioidanalgetika in Deutschland und mögliche Bezugsquellen für den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch

Aktuelle Arbeiten aus Deutschland zeigen einen deutlichen Anstieg im Verschreibungsverhalten von Opioiden (Scharnagel et al.). So stieg von 2000 bis 2011 der Anteil an Versicherten mit mindestens einer Opioidverschreibung von 3,31% auf 4,53%, dies entspricht einer Steigerung von 37%. 2010 waren 77% der Opioidempfänger Patienten mit einem Nicht-Tumor-Schmerz. Die Behandlungen mit nicht retardierten Präparaten gingen um 25% zurück, vor allem durch den Rückgang von Verschreibungen von nicht retardiertem Tramadol von 2,14% auf 1,29%. Bei nicht retardiertem Morphin wurde ein Anstieg von 0,04% auf 0,12% (+178,2%) benannt (Schubert et al.). Mit der Menge therapeutisch eingesetzter Opioide wächst

naturgemäß auch deren Verfügbarkeit für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch.

2.14. Auswirkungen des Missbrauches

Als Folge des Opioidmissbrauches sind nicht nur ein physischer und psychischer Verfall mit einhergehender Leistungseinschränkung und verminderter Teilhabe am sozialen Leben des einzelnen Individuums, sondern auch negativen Auswirkungen auf Familie, Beruf und Arbeitskollegen zu beobachten. Ein weiteres zu thematisierendes Problem ist der Mischkonsums von unterschiedlichen Drogen. So berichten Jones et al. über den Mischkonsum von Oxycodon mit Heroin (Jones et al.). Zusätzlich muss an die unterschiedlichen Möglichkeiten der Beschaffung und Finanzierung gedacht werden, insbesondere an Beschaffungskriminalität, Diebstahl der Medikamente, Rezeptfälschungen und Vortäuschung von Erkrankungen. Weiterhin besteht das Problem der Prostitution zur Finanzierung der Substanzen und damit verbundene Infektionsrisiken, wie wir sie unter der Problematik der HIV-Erkrankung kennen gelernt haben.

2.15. Verhinderung des Missbrauches

Die Retardierung der Opioidpharmaka soll ein schnelles Anfluten und somit ein hohes Euphorisierungspotential, wie es bei der nicht bestimmungsgemäßen Nutzung angestrebt wird, verhindern. In der vorgelegten Arbeit wird auf die verschiedenen Möglichkeiten der Entretardierungen dieser Medikamente - beginnend beim "Valorontost" bis hin zum Herauslösen des Fentanyls aus transdermalen Therapiesystemen im Wasserbad bei Zimmertemperatur - eingegangen. Neu sind Bemühungen zur Herstellung einer so genannten „tamper-resistant formulation“ (manipulationsstabile Arzneimittel). Erste Untersuchungen ergaben, dass derartige Formulierungen (z.B. bei Oxycodon und Morphin) Manipulationen wie mechanische Zerkleinerung, Herstellung von Lösungen oder Hitzebehandlungen erschweren (Kopecky et al.). Ähnliche Bestrebungen der Industrie existieren für die Kombination von Naltrexon und Naloxon mit Morphin beziehungsweise Oxycodon (Raffa et al., Schneider et al.). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass die Entwicklung solcher Formulierungen sinnvoll sein könnte. Trotzdem muss betont werden, dass die Missbrauchsproblematik von Opioiden nicht nur durch pharmazeutische Innovationen der Galenik gelöst werden kann. An erster Stelle

sollten die Ursachen für Missbrauchsverhalten benannt werden – dies ist eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe. Weiterhin darf das „nicht bestimmungsgemäße“ Verschreiben von Opioiden durch Ärztinnen und Ärzten – also die nicht indikationsgerechte Einleitung, Fortführung bzw. Nicht-Beendigung einer Opioidtherapie – nicht unbenannt bleiben.

2.16 Motivation zur vorliegenden Internetanalyse

Es ist bekannt, dass das Einnahmeverhalten und die Therapietreue der Patienten großen Schwankungen unterliegt. Dabei spielen bekannt gewordene Nebenwirkungen der Medikamente genauso eine Rolle, wie die einzunehmenden Medikamentendosen pro Tag. Je nach Erkrankung schwankt dabei die Patientencompliance zwischen 35 und 12% (Saini et al.) Für Deutschland ist bekannt, dass bis zu 35% aller verordneten Medikamente nicht eingenommen werden (Krolop und Jaehde) und dann oft leicht zugänglich im Haushalt gelagert werden. Eine wichtige Motivation zur Erstellung dieser Arbeit war daher die Frage, ob sich hier eine Quelle für missbräuchlich Verwendung durch andere Personen eröffnet. Hinweise für die Bewahrheitung dieser Annahme fanden sich bei der Literaturrecherche in der bis zu 70% aller Nutzer Opioidanalgetika von Freunden oder Verwandten und nur 5% von Dealern oder über das Internet erhielten (Jones et al.).

3. Ziele der Arbeit

Die Ziele der Arbeit umfassten folgende Aspekte:

- Aufzeigen der bevorzugt missbräuchlich verwendeten Opioidanalgetika
- Detektion von möglichen Bezugsquellen
- Erkennen von unterschiedlichen Inkorporationsvarianten
- Hinweise zur potentielle Reduktion des Missbrauchs von Opioidanalgetika
- Sensibilisierung des medizinischen und Apothekenpersonals für kritisches Einnahmeverhalten und mögliches Missbrauchspotential von primär therapeutisch genutzten Opioidanalgetika

4. Publierte Originalarbeit

Krüger R, Meißner W, Zimmer A (2014) Missbrauch von Opioidanalgetika- Eine Internetrecherche. [Schmerz 28: 473-482](#) (IF: 1,504)

online publiziert : 10. August 2014, DOI: 10.1007/s00482-014-1466-7

Missbrauch von Opioidanalgetika - Eine Internetrecherche

Misuse of opioid analgesics - an internet analysis

Zusammenfassung:

Opioide werden neben ihrer bestimmungsgemäßen Verwendung zur Schmerzlinderung auch missbräuchlich eingesetzt. Hinweise dazu findet man unter anderem im Internet. Unsere Untersuchung erfolgt zur Klärung der Fragestellung, ob und wie legal verordnete Opioide in der Missbrauchsszene Verwendung finden, und ob es dabei spezifische Unterschiede zwischen den Präparaten gibt.

Für eine Analyse des Missbrauchs verschreibungspflichtiger Opioide in einem deutschsprachigen Internetdrogenforum wurden 2010 und 2013 definierte Suchbegriffe in die homepageeigene Suchmaschine eingegeben und deren Ergebnisse ausgezählt. Dabei wurde die Häufigkeit der Substanznennungen, sowie in der ersten Analyse Aspekte ihrer Inkorporation und Berichte der Nutzer zu unterschiedlichen Aspekten von Beschaffung, Anwendung, Wirkung und Gefahren untersucht.

Das Opioid Tramadol war vor Codein das am häufigsten genannte Opioid. Danach folgten Tilidin, Morphin und Oxycodon. Andere Opioide erschienen in weniger als 10% der Nennungen. Die orale Inkorporation wurde in Zusammenhang mit den genannten Opioiden am häufigsten erwähnt. Danach folgten die Injektion und die nasale Zufuhr.

Die Arbeit soll klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte, Rettungsdienstmitarbeiter sowie Apotheker bei der Identifikation potentiell problematischen Einnahmeverhaltens von Opioiden unterstützen und das Augenmerk auf die am häufigsten verwendeten Substanzen lenken.

Schlüsselwörter:

Drogen, Opioide, Missbrauch, Internet

Summary:

Apart from their prescribed application and indication for pain relief, opioids are also unintendedly used. Information for doing so is circulated on the internet.

In order to analyze the abuse of opioids and opiates which are only available by prescription, defined search keywords were entered into the search engine of a German-language internet forum on drugs in 2010 and 2013, and results have been evaluated.

Items to be assessed and analyzed were the frequency of naming different substances, and (in the first analysis only) aspects of their incorporation as well as user reports on various aspects of its use (drug procurement, application, effects and side effects).

Tramadol was the most frequently quoted opioid, followed by Codeine, Tilidine, Morphine and Oxycodone. Oral incorporation was most frequently mentioned and followed by parenteral and nasal application.

These findings may support caregivers to identify unintended use of opioids and inform on the most frequently used opioids and modes of application.

Keywords:

Drugs, opioids, Abuse, Internet

Einleitung:

In den USA ist ein starker Anstieg der verschriebenen Opioide zu beobachten [10]. Therapeutisch verschriebene Opioide sind in den USA die nach Marihuana am häufigsten missbrauchte Substanzgruppe [2]. 70% aller Nutzer erhielten Opioide von Freunden oder Verwandten und nur 5% von Dealern oder über das Internet [6]. Exakte Zahlen aus Deutschland fehlen. Laut WHO Regional Office for Europe (EURO) (<http://www.painpolicy.wisc.edu/who-regional-office-europe-euro>, zugegriffen 23. April 2014) lag der durchschnittliche pro-Kopf-Verbrauch in Europa von Morphin bei 12,6 mg und von Fentanyl bei 62,6 mg oralem Morphinäquivalent im Jahr 2011. Auch in Deutschland ist davon auszugehen, dass verschreibungspflichtige Opioidanalgetika missbräuchlich verwendet werden. Im Jahresbericht der Deutschen Suchthilfestatistik 2013 für das Datenjahr 2012 (<http://www.suchthilfestatistik.de/cms/>, Seite 43, zugegriffen 23. April 2014) wird berichtet, dass sich 28819 Patienten aufgrund einer opioidbedingten Störung in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden.

Diese Arbeit soll dafür sensibilisieren, dass mit therapeutischer Indikation verschriebene Opioide bisweilen vorsätzlich missbraucht werden, dass es dabei möglicherweise substanzspezifische Unterschiede gibt und dass dabei unkonventionelle Inkorporationsverfahren eingesetzt werden. Die Arbeit erhebt nicht den Anspruch von Repräsentativität. Auch der wichtige Aspekt der arztinduzierten missbräuchlichen Opioidverwendung [9] – z.B. durch falsche Indikationsstellung, fehlendes Monitoring der Therapie und mangelhafte Kommunikation mit dem Patienten – kann in dieser Arbeit allenfalls gestreift werden.

Der Begriff Missbrauch wird hier nicht in einem definierten medizinischen Sinn (insbesondere in Abgrenzung zur Abhängigkeit) gebraucht, sondern umfasst verschiedene Formen des nicht indizierten bzw. nicht intendierten Gebrauchs von Opioiden.

Im Internet werden offen Informationen zum Missbrauch von Opioiden ausgetauscht. Es finden sich insbesondere in „Nutzerforen“ Tipps in Bezug auf

Beschaffung und missbräuchliche Verwendung der Opioide. Ebenso werden ausführlich die Wirkungen dieser Substanzen beschrieben, diskutiert und verschiedene Formen der Inkorporation sowie Manipulationen der Arzneigalenik erläutert.

In dieser Arbeit wurde beispielhaft das Internetforum "Eve& Rave.ch" (<http://www.eve-rave.ch>) analysiert. Es wurde dokumentiert, welche Opioide im Kontext einer nicht bestimmungsgemäßen Nutzung besonders häufig erwähnt und wie diese inkorporiert werden. Ergänzend wurde nach Chatbeiträgen von Forumsmitgliedern mit relevanten Aspekten zur Beschaffung, Wirkung und Entfremdung der Arzneiform gesucht. Dabei wurden in der Szene angewandte Manipulationstechniken der Pharmaka identifiziert, welche mit dem Ziel einer „besseren“ Pharmakokinetik (v. a. schnellere Anflutung und stärkere Euphorisierung) vorgenommen wurden.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden:

Am 04.10.10 wurde das deutschsprachige Drogenforum „Eve&Rave.ch“ unter Verwendung der unten näher aufgeführten Suchbegriffe analysiert. Mithilfe der homepageeigenen Suchmaschine wurden die verschiedenen Opioide gesucht, manuell ausgezählt und tabellarisch erfasst. Die Ergebnisse stammen aus dem Zeitraum vom 14.10.2002 bis zum 03.10.2010. Eine erneute Analyse erfolgte am 11.11.2013, in dieser Stichprobe wurde nur die Häufigkeit der Opioidnennungen analysiert.

Häufigkeiten der Nennung verschiedener Opioide

Gesucht wurde jeweils nach der Häufigkeit der Nennung der verschiedenen Opioide. Als Suchbegriff wurden der in Deutschland übliche Handelsname und der Wirkstoff des jeweiligen Opioids verwendet. Es wurden folgende Synonyme in die Suchmaschine eingegeben:

„Dipidolor/ Piritramid, Morphin/ Morphinum, Codein/ Dihydrocodein, Palladon/ Hydromorphon, Temgesic/ Norspan/ Buprenorphin, Oxygesic, Targin/ Oxycodon/ Oxymorphon, Pethidin/ Dolcontral, Transtec, Fentanyl/ Fenta, Sufentanil/ Sufenta, Ultiva/ Remifentanil, Rapifen/ Alfentanil, Valoron/ Tilidin, Tramal/ Tramadol/ Tramadol“.

Die Häufigkeiten der Nennungen dieser Opioide wurden deskriptiv erfasst.

Inkorporationsarten/Aspekte der Inkorporation

Mit den Suchbegriffen „schnupfen, geschnupft, gezogen, nasal, ziehen, Linie, geraucht, inhaliert, smoke, gespritzt, injiziert, geballert, rektal, oral, geschluckt, transdermal“ wurde nach Inkorporationsarten in den von der Webseite gesicherten Opioidnennungen gesucht und danach die Anzahl der jeweiligen Inkorporationsart im Zusammenhang mit den Opioiden ermittelt.

Die Suchbegriffe „nasal, geschnupft, gezogen, schnupfen, Linie, ziehen“ wurden als nasal inkorporiert ausgewertet. Die Begriffe „gespritzt, geballert, injiziert“ wurden als injizierte Inkorporation gewertet. „geraucht, inhaliert, smoke“ wurden als inhalative Inkorporation angesehen. „oral“ und „geschluckt“ wurden als orale Inkorporation, „transdermal“ als transdermale Inkorporation und „rektal“ als rektale Inkorporation gewertet. Die analysierten Substanzen wurden unter dem Wirkstoff zusammengefasst- beispielsweise wurden Tramal, Tramadol und Tramadol unter dem Wirkstoff Tramadol. Die Inkorporationsarten wurden für die am häufigsten genannten Opioide Tramadol, Codein, Morphin, Tilidin und Oxycodon aufgeführt. Zusätzlich wurde für Fentanyl die substanzbezogene Inkorporationsart ermittelt.

Ferner wurden einzelne Chatbeiträge nach subjektiven Kriterien zusammengestellt, wenn sie Informationen zu Beschaffung, Manipulation, Applikation, Wirkung oder über Komplikationen enthielten. Dabei wurden die Beiträge wörtlich wiedergegeben und Rechtschreibfehler nicht korrigiert.

Ergebnisse:

1. Häufigkeit der Nennungen der Opioide

Tramadol war das am häufigsten zitierte Opioid, gefolgt von Codein, Morphin, Tilidin und Oxycodon (Tab.1). Die Reihenfolge der Nennungen veränderte sich in 2013 insofern, dass Tilidin häufiger als Morphin genannt wurde.

Tab. 1: Häufigkeit der Nennungen von Opioiden

	Erfassung Okt. 2010		Erfassung Nov. 2013	
	Gesamtzahl	%	Gesamtzahl	%
Tramadol	3296	30,40%	8253	25,10%
Codein	2071	19,10%	5751	17,50%
Morphin	1798	16,60%	4509	13,70%
Tilidin	1148	10,60%	5368	16,30%
Oxycodon	966	8,90%	3408	10,40%
Buprenorphin	601	5,50%	1991	6,00%

Fentanyl	513	4,70%	2316	7,00%
Hydromorphon	354	3,30%	1092	3,30%
Piritramid	78	0,70%	76	0,20%
Alfentanil	7	0,10%	9	0,00%
Sufentanil	5	0,00%	62	0,20%
Remifentanil	1	0,00%	7	0,00%
Pethidin	0	0,00%	77	0,20%

2. Häufigkeit der Nennung von Inkorporationsarten

Unter den 22547 threads, in denen die Einnahme der Substanzen beschrieben wurde, wurde mit 10442 Erwähnungen die nasale Inkorporation mit Abstand am häufigsten erwähnt. Danach folgten die inhalative, die orale und die parenterale Inkorporation (Injektion). Werden jedoch nur die in Zusammenhang mit den ausgewählten Opioiden erwähnten Inkorporationsarten genannt, ändert sich diese Reihenfolge. Es dominiert die orale Applikation, gefolgt von Injektionen und nasaler Zufuhr (s. Tab. 2).

Tab. 2: Häufigkeit der Nennungen von Inkorporationsarten im Zusammenhang mit den Opioiden

	Nasal	Injiziert	Inhaliert	Rektal	Oral	Transdermal	Summe
Tramadol	11	19	5	0	36	0	71
Codein	0	1	0	0	5	0	6
Morphin	19	53	4	13	37	0	126
Tilidin	2	0	0	0	10	0	12
Oxycodon	13	23	1	0	32	0	69
Fentanyl	2	11	5	1	31	2	52
Summe	47	107	15	14	151	2	336

3. Betrachtung von Einzelsubstanzen und Chatbeiträge

3.1. Tramadol


3.1.1. Inkorporation

Bei 2242 threads für Tramadol, 1024 threads für Tramal und 30 threads für Tramadolur konnte für 71 threads die Inkorporationsart spezifiziert werden; am häufigsten wurde die orale Aufnahme genannt, gefolgt von der Injektion (Tab. 2).

3.1.2 Nutzerschilderungen zu Beschaffung, Manipulation, Wirkungen, Komplikationen

„...ich meine tramal tabletten zerstampfen und durch die nase ziehen...“

"...Ja Tropfen oder auch die Brausetabletten fahren (besonders bei Tramal) viel schneller ein als die Pillen..."

"...Toller Tip falls ihr in den Genuss unretardierter Trama kapseln kommt  mit schere oben aufschneiden und oral konsumieren flasht sofort sogar 50mg..."

"...Hab mir 200mg Tramadol einverleibt. ...Heute habe ich das Pulver/kügelchen aus den Kapseln ..."

"...Diazepam + Tramadol flocken in der selben Spritze aus und müssen getrennt gegeben werden..."

3.2. Codein/Dihydrocodein

3.2.1. Inkorporation

Für den Wirkstoff Codein finden sich bei 3 threads von 1860 Nennungen der Substanz Hinweise auf die orale Aufnahme. Bei Dihydrocodein finden sich in 211 threads 3 Hinweise zur Inkorporation. Es wird zweimal die orale Aufnahme und einmal die intravenöse Injektion benannt (Tab. 2).

3.2.2. Nutzerschilderungen zu Beschaffung, Manipulation, Wirkungen , Komplikationen

"Konsumiert Codein bitte nur oral"

3.3. Morphin

3.3.1. Inkorporation

Bei 1515 threads für Morphin und 283 für Morphium wurden in 126 Nennungen konkrete Angaben bezüglich der Inkorporation gemacht. Am häufigsten wird die Injektion genannt, gefolgt von der oralen Aufnahme (Tab. 2).

3.3.2. Nutzerschilderungen zu Beschaffung, Manipulation, Wirkungen , Komplikationen

"...hab die rektale konsummethode bei morphin endteckt –..."

"...30mg retardierde morphium tablette (zerkaut..."

"...morphin ode roxycodon aber keines I.V NIEMALS eine Substanz das erste mal Intravenös konsumieren. Steck dir den Stoff in den Po, nasal, Rauch ihn, friss ..."

"... ist die Bioverfügbarkeit von Morphin rektal mindestens doppelt so gross wie oral..."

3.4. Tilidin

3.4.1. Inkorporation

Bei 1148 threads über Tilidin wurden in 82 Fällen Angaben zur Arzneimittelformulierung gefunden und in 12 Fällen die Inkorporationsart benannt - darunter 10 mal die orale und 2 mal die nasale Inkorporation (Tab. 2).

3.4.2. Nutzerschilderungen zu Beschaffung, Manipulation, Wirkungen , Komplikationen

"...Tilidin nasal ist wegen dem Naloxon, das in allen Präparaten enthalten ist, ein absolutes No-Go bzw. CAVE..."

"...100mg Tilidin Retard-Tabs ja hätte pulverisieren können. Dieses Pulver hättest du dann problemlos in einem Getränk deiner Wahl auflösen können und je nach ..."

"...Es gibt das sogenannte "Valeron-Toast", d.h. man gibt Tilidin auf ein Toastbrot und gibt dieses in einen Toaster. Die Siedepunkt von Naloxon ist geringer als der von Tilidin - mit anderen Worten, ..."

3.5. Oxycodon

3.5.1. Inkorporation

Bei 966 Threads bezüglich Oxycodon wurden in 69 Fällen konkrete Angaben zur Inkorporation gemacht, am häufigsten wird die orale Aufnahme erwähnt, dann die Injektion (Tab. 2)..

3.5.2. Nutzerschilderungen zu Beschaffung, Manipulation, Wirkungen , Komplikationen

"... Oxycodon, zerkaute Retardtabletten, haben zwar die gleiche Potenz wie H, wirken aber länger (ca.12 h)..."

"... Auch Morphin(Mst) lässt sich offenbar sehr gut intravenös konsumieren..."

"... Pharmaneuentwicklungen, wie Retadieren von den besten Opiaten,oder ganz pervers mit einem Antagonisten (Naloxon,etc.) ztu vermischen. Beispiel: Oxycodongibt es jetzt nicht nur retardiert,sondern gleich auch mit einem Anta- gonisten versaut als "Targin" auf dem Markt!!

"...In Amerika gibt es 160mg retardiert, weil Leute die zerkaut haben sind schon soviele dran gestorben ..."

3.6. Fentanyl

3.6.1. Inkorporation

Bei 513 threads bzgl. Fentanyl wurden in 52 Fällen konkrete Angaben zur (meist oralen) Inkorporation gemacht (Tab. 2).

3.6.2. Nutzerschilderungen zu Beschaffung, Manipulation, Wirkungen , Komplikationen

"... durogesic depotpflaster 100ug hab dass pflaster dann immer auf ca. 12 gleich große teile geschnitten und ca. 1h daran gelutscht (was willst du mit 10min.???..."

"...Fentanyl wirkt sehr nett,ich habe die Pflaster immer sublingual eingenommen, ... wirkte ziemlich schön..."

"...Um zu turnen hättest du die Möglichkeit das Pflaster zu zerschneiden und dann darauf rumzukauen (die Transtec pflaster sind ja viel dicker als die Fenta, da wirst du schon richtig draufbeissen müssen)..."

"...@methTemp, die Pfl. haben 14.5mg Fenta drin wovon 5,4 mg waehrend 3 Tagen abgegeben werden und 9.1mg ungenutzt in den Müll wandern, also genügend Wirkstoff noch vorhanden..."

Diskussion:

In der vorliegenden Arbeit wurden die in einem Drogen-Internetforum am häufigsten genannten therapeutisch genutzten Opioide in Bezug auf ihre missbräuchliche Verwendung analysiert. Es wurde die Inkorporationsart bestimmt und Chatbeiträge im Original zitiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Opioide Tramadol, Codein, Morphin und Tilidin die am häufigsten erwähnten Substanzen sind, wobei die Nennungen von Tilidin zwischen 2010 und 2013 zunahmen und es den 3. Rang vor Morphin und Oxycodon einnimmt. Am häufigsten wurde die orale Zufuhr genannt, gefolgt von der Injektion und der nasalen Inkorporation (Tab.2).

Einer kontrollierten Verschreibungspflicht unterliegende Pharmaka - vor allem Opioide - sind in den USA die am häufigsten missbrauchten Substanzgruppen nach Marihuana [2]. In den USA haben pro Monat des Jahres 2007 5,2 Millionen Bürger im Alter von 12 Jahren oder älter verschreibungspflichtige Schmerzmittel aus nichtmedizinischen Gründen genutzt. 2006 kam es in den USA in 57.000 Fällen zum Aufsuchen von Notfallzentralen nach nichtmedizinisch begründeter Einnahme von Hydrocodon, zu 65.000 Aufnahmen durch die Einnahme von Oxycodon und zu 45.000 Aufnahmen durch die Einnahme von Methadon [22]. In den USA betrug 2011 die pro Kopf konsumierte Gesamtmenge (Fentanyl, Hydromorphon, Methadon, Morphin, Oxycodon, Pethidin) 750 mg Morphinäquivalent (ME), auf die einzelnen Substanzen bezogen betrug der Pro-Kopf Verbrauch an Oxycodon 211,4 mg, gefolgt von Morphin mit 73,8 mg und Methadon mit 48,8 mg. In Deutschland betrug 2011 die pro Kopf konsumierte Menge der Opioide insgesamt 395 mg ME. Der Pro-Kopf Verbrauch an Oxycodon lag bei 31,6 mg, bei Morphin bei 22,7 mg und Fentanyl bei 2,97 mg. (<http://www.painpolicy.wisc.edu/opioid-consumption-data>).

Manchikanti et al. berichten, dass das Center for Disease Control and Prevention der USA von einer „Epidemie“ bei der nicht medizinisch begründeten Einnahme von verschreibungspflichtigen Arzneien spricht. Weiterhin wird berichtet, dass von 1992- 2007 die Bevölkerungszahl der USA um 13% zunahm, im selben Zeitraum aber die Zahl von Rauschgiftverschreibungen auf 154% stieg [10].

Über den Missbrauch therapeutisch genutzter Opioide in Deutschland liegen nur wenige Daten vor. Im "Drogen- und Suchtbericht vom Mai 2013 der Drogenbeauftragten der Bundesregierung Deutschland wird auf die Drogenproblematik eingegangen. Es erfolgt eine differenzierte Darstellung der Ursachen für Tod durch Rauschgift zwischen Heroin und Morphin sowie "Opiat- Substitutionsmitteln". In 2012 starben demnach in Deutschland 944 Bürger an "Rauschgift" , wobei zwischen monovalenten und polyvalenten Vergiftungen mit Opioiden und nichtopioiden Rauschgiften unterschieden wird. Von den durch uns untersuchten Substanzen wird Morphin benannt (http://drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Service/Publikationen/BMG_Drogen-_und_Suchtbericht_2013_WEB

_Gesamt.pdf, zugegriffen am 23.04.2014). In einer Pressemitteilung vom April 2014 berichten die Drogenbeauftragte der Bundesregierung und der BKA- Präsident von einem Anstieg der Drogentoten auf 1002 im Jahr 2013 (<http://drogenbeauftragte.de/presse/pressemitteilungen/2014-02/rauschgiftlage-2013.html>, zugegriffen am 24.04.2014). In der Polizeilichen Kriminalitätsstatistik der Bundesrepublik Deutschland von 2012 wurden 147.795 Verstöße gegen das Betäubungsmittelgesetz in 2012 benannt (http://www.bka.de/DE/Publikationen/PolizeilicheKriminalstatistik/pks__node.html?__nn=true, zugegriffen am 23.04.2014).

Eine aktuelle Arbeit aus Deutschland zeigt einen deutlichen Anstieg im Verschreibungsverhalten von Opioiden [20]. So stieg von 2000 bis 2011 der Anteil an Versicherten mit mindestens einer Opioidverschreibung von 3,31% auf 4,53%, dies entspricht einer Steigerung von 37%. 2010 waren 77% der Opioidempfänger Patienten mit einem Nicht-Tumor-Schmerz. Die Behandlungen mit nicht retardierten Präparaten gingen um 25% zurück, vor allem durch den Rückgang von Verschreibungen von nicht retardiertem Tramadol von 2,14% auf 1,29%. Bei nicht retardiertem Morphin wurde ein Anstieg von 0,04% auf 0,12% (+178,2%) benannt [20]. Mit der Menge therapeutisch eingesetzter Opiode wächst naturgemäß auch deren Verfügbarkeit für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch.

Butler et al. untersuchten die Attraktivität verschriebener Opiode bezüglich ihrer Beliebtheit bei missbräuchlicher Nutzung [2]. Hierbei wurde beobachtet, dass Nutzer, die verschriebene Substanzen nicht indikationsgerecht einsetzten und einige Produkte anderen vorzuziehen scheinen. Daher wurde durch die Autoren eine "Opioid Attractivness Technology Scaling" entwickelt. In dieser werden Merkmale wie Eigenschaften, Zusammensetzung und Funktion der Opiode zusammengefasst. Als Ergebnis wurde festgestellt, dass die Opiode am attraktivsten für die Nutzer sind, die oral eingenommen oder injiziert werden können. Als Limitation dieser Untersuchung muss die fehlende Repräsentativität und die möglicherweise eingeschränkte Übertragbarkeit auf andere Länder als die USA genannt werden.

Zu der Fragestellung welche therapeutisch genutzten Opiode in der Missbrauchsszene Verwendung finden und ob es dabei spezifische Unterschiede zwischen den Präparaten gibt, wurde nach geeigneten Chatportalen im Internet gesucht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren deutsche Drogenforen indiziert, nicht erreichbar oder boten keine aussagefähige Chatplattform, so zum Beispiel: "drogen-forum.de", "forum.suchtmittel.de", "xtcforum.de", "land-der-träume.de" und "drugcom.de". Aus diesem Grund wurde ein Drogenforum untersucht, dass in Deutschland und der Schweiz betrieben wird. "Eve& Rave" sind eingetragene Vereine in Köln, Münster und Berlin sowie in der Schweiz. "Eve" steht dabei für eine spezifische Form von Ecstasytabletten und "Rave" für Musikveranstaltungen. Das Ziel von "Eve & Rave" sei die „Minderung der Drogenproblematik durch tolerierende Aufklärungsarbeit“. Die Vereine betrachten die Verurteilung jeglicher illegaler Drogen als realitätsfremd und erkennen die Drogenproblematik als gesellschaftliche Realität an. „Eve&Rave“ bezeichnet sich selbst als „eine unabhängige, szenenahe Organisation“ und setze sich „mit einer akzeptierenden Haltung - für einen risikobewussten und selbstverantwortlichen Umgang mit Drogen“ ein (<http://www.eve&rave.ch>, zugegriffen am 10.August.2013).

Bei der vorliegenden Internetrecherche im Drogenportal "Eve&Rave.ch" im Zeitraum vom 14.10.2002 bis 04.10.2010 wurden in 10838 threads rezeptpflichtige Betäubungsmittel benannt und 22547 Inkorporationsangaben registriert. Tramadol, Codein, Morphin und Tilidin waren die am häufigsten benannten Substanzen. In der 2013 durchgeführten Analyse zeigten sich nur geringe Veränderungen, der im Forum diskutierten Opioid bezogen auf deren Rangfolge. So wurden Tramadol, Codein und Morphin etwas seltener, Tilidin jedoch deutlich häufiger erwähnt. Parallel zu den Angaben von Schubert et al. [20] wird ein Anstieg der Fentanylennungen gegenüber Buprenorphin festgestellt. Dennoch bleibt festzuhalten, dass Tramadol die am häufigsten erwähnte Substanz bleibt.

Der Missbrauch von Tramadol spiegelt sich auch in der internationalen Literatur wider. So finden sich konkrete Hinweise in einem Artikel von Mutschler et al. in dem über die Beschaffungsmöglichkeiten via Internet und Internetapotheken berichtet wird. In diesem Artikel wird die Kasuistik eines Tramadolabhängigen berichtet, der nach anfänglich ärztlich initiierte Tramadoltherapie bei Rückenschmerzen die weitere Einnahme über mindestens drei Jahre mit Tagesdosen bis zu 1000 mg über eine spanische Internetapotheke realisierte [12]. In zwei Fallberichten über Tramadolmissbrauch von Stoeckert et al. wird darauf hingewiesen, dass die Indikationsstellung zur Tramadoltherapie bei Patienten mit anamnestischen Substanzmissbrauch, arterieller Hypertonie, bei Therapie mit Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmern und medikamentöser, antidepressiver Therapie kritisch gestellt werden muss. Schwere Nebenwirkungen bei dieser Therapie sind Schlaganfälle, arterielle Hypertonie und Entzugsserscheinungen [21] sowie das Serotoninsyndrom. Cicero et al. untersuchten von 1994-2004 den Tramadolmissbrauch in den USA und fanden, dass der Tramadolmissbrauch dort sehr niedrig ist, obwohl neue und billigere Generika zur Verfügung standen [4]. Ähnlich niedrig wird der Missbrauch von Tramadol in der Veröffentlichung seiner Arbeitsgruppe unter dem Thema: " Das Missbrauchspotential von Buprenorphin im arztpraxis-gebundenen Behandlungskonzept der Opioidabhängigkeit" dargestellt [3]. Daraus wird geschlussfolgert, dass der Tramadol-Risiko- Managementplan der FDA in modifizierter Form als Prototyp für andere Drogen mit Missbrauchspotential eingesetzt werden kann [4]. In unserer Arbeit fand sich Tramadol mit 3296 threads am häufigsten in den Chatnennungen, überwiegend wurde die orale Inkorporation ermittelt.

Bei 1148 threads über Tilidin wurden 82 Hinweise zur Arzneimittelformulierung gefunden und in 12 Fällen (Tab. 2) die Inkorporationsart benannt. Die überwiegende Inkorporation erfolgt oral, an zweiter Stelle nasal. Tilidin gilt heute als Modedroge und wird auch in der Publikumspressen thematisiert (<http://www.spiegel.de/politik/deutschland/rauschgift-berlin-will-schaefer-gegen-modedroge-tilidin-vorgehen-a-571118.html>, zugegriffen 10. Dezember 2011).

Warnend über die weite Verbreitung des Tilidin äußert sich Maier und vermutet, dass in " 2007 Tilidintropfen für 28 Millionen Euro für viele hunderttausende Patienten verschrieben wurde, von denen vermutlich viele abhängig sind oder noch werden" [8]. In unserer Untersuchung widerspiegelt diese Problematik der Chatbeitrag über den "Valorontoast". Die flüssige Applikationsform unterliegt in Deutschland seit dem 1.1.2013 der Betäubungsmittelverordnung.

In einem Review zur Risikobewertung von Tramadol und Tilidin in Deutschland [15] berichten Radbruch et al. über die Häufigkeit des Missbrauches oder der Abhängigkeit von Tramadol und Tilidin und fanden Werte von 0,21 bzw. 0,12 Fälle pro Million definierter Tagesdosen, wobei die Häufigkeit in den letzten Jahren gesunken sei. Außerdem wurde von den Autoren festgestellt, dass mehr Betrugsversuche durch Fälschung von Betäubungsmittelrezepten mit Tilidin/Naloxon als mit Tramadol in den letzten beiden Jahren stattfanden. Lokal konzentrierten sich die registrierten Fälle auf den Raum Berlin. Insgesamt zeigte sich in dieser Arbeit ein höheres Missbrauchsrisiko für die Tilidin/Naloxon- Lösung, jedoch nicht für retardierte Präparate. Nazarzadeh et al. berichtet über die Rolle von Tramadol als Co-Faktor für Alkohol-, Cannabis- und Ecstasy Missbrauch im Iran. Die Autoren ermittelte für dessen Missbrauch eine Prävalenz bezogen auf die Lebenszeit von 4,8% [13].

Interessant ist die häufige Nennung von Codein mit 2071 threads, obwohl diese Substanz nicht zur Schmerztherapie empfohlen wird. Es fand sich in unserer Analyse ein Hinweis auf intravenöse und fünf Chatbeiträge für orale Inkorporation (Tab. 2). Hinweise auf andere Inkorporationsarten fanden sich bei der Literaturrecherche nicht, was auf einen vorwiegend oralen Gebrauch hindeutet ("Konsumiert Codein bitte nur oral"). Laut der The Pain & Policy Studies Group betrug 2010 der pro Kopf Verbrauch von Codein in Deutschland 0,23mg (<http://www.painpolicy.wisc.edu/opioid-consumption-data>). Abhängigkeit und Gründe für die Einnahme von Codein im Zusammenhang mit Schlafstörungen wurden in einer Studie aus Frankreich von Roussin untersucht [17].

Zu Morphin fanden sich 1798 threads. Die Inkorporation erfolgt überwiegend intravenös, gefolgt von der oralen, nasalen und rektalen Applikation. Die ausgewählten Chatbeiträge deuten aber auch darauf hin, dass die Wirkung des retardierten Morphins durch Kauen oder rektale Anwendung intensiviert werden kann. Berichte zur Entretardierung von Morphinpräparaten konnten im Zusammenhang mit tamper-resistent Formulierungen gefunden werden [19] und [16]. Der pro Kopf Verbrauch an Morphin in Deutschland betrug 2010 22,2 mg (<http://www.painpolicy.wisc.edu/opioid-consumption-data>).

Bei der Substanz Fentanyl, die mit 513 threads genannt wurde, wird interessanterweise am häufigsten die „orale“ Aufnahme berichtet. Aus den Chatbeiträgen ist zu entnehmen, dass es dabei tatsächlich und vorwiegend um eine transmukosale Aufnahme der Substanz handeln dürfte, da beim Verschlucken der Substanz der hohe first-pass-Effekt in der Leber bekannt ist und auch kommuniziert wird. Der oralen Aufnahme folgen die intravenöse, die inhalative und die nasale Inkorporation (Tab. 2). Der zahlenmäßige Anstieg der Fentanylennungen vom Untersuchungszeitraum bis zum Kontrolltermin am 11.11.2013 könnte auf die gestiegene Verordnung von Fentanylpräparaten zurückzuführen sein, die auch von Schubert [20] berichtet wurde. Dieser Substanz und anderen potenten μ -Rezeptoragonisten widmet sich in seiner Arbeit auch Cicero, der die besondere Rolle des Missbrauchs potenter Opioide herausarbeitet [3]. In den ausgewerteten Chatbeiträgen wurden die neueren transmukosalen Fertigpräparate nicht erwähnt. Allerdings waren zu diesem Zeitpunkt auch erst wenige Präparate auf dem Markt. Scharnagel et al. berichten 2013 über vier Fälle des problematischen Einsatzes kurz wirkender, schnell freisetzender Darreichungsformen bei Nichttumorschmerz mit dem Hintergrund von Medikamentenfehlgebrauch und Substanzabhängigkeit [18].

Deutschland war 2010 weltweit Spitzenreiter im pro Kopf Verbrauch von Fentanyl mit 2,95 mg, gefolgt von Canada mit 2,12 mg, der Schweiz mit 1,96 mg und den USA mit 1,64 mg (<http://www.painpolicy.wisc.edu/opioid-consumption-data>).

Die Hauptdarreichungsform von Fentanyl und damit die bevorzugte Herkunft für den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch ist die transdermale Applikationsform. Maier weist darauf hin, dass es zu einer "epidemieartigen Verbreitung transdermaler hochwirksamer Opioide"- darunter auch Fentanyl-TTS- gekommen sei, vor deren Einsatz man bis 2008 zu wenig gewarnt hätte [8]. Für den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch steht die Extraktion bzw. Umgehung der langsamen transdermalen Freisetzung des Wirkstoffes im Vordergrund. Dieses kann durch Zerkauen der Pflastermatrix sowie durch das Herauslösen des Fentanyls durch Herstellung einer wässrigen Lösung bei Zimmertemperatur, wie in zwei der Originalzitate erörtert wird, ermöglicht werden. Bei letzterem Vorgehen wird der intravenöse Substanzmissbrauch aus einer Pflasterformulierung realisiert. Hierbei wird erkennbar, dass auch eine scheinbar sicher retardierte Arzneimittelformulierung missbraucht werden kann. Zur Problematik des Missbrauches von transdermalen Therapiesystemen mit dem Wirkstoff Fentanyl berichtet eine Arbeit von 76 Patienten, die im Zeitraum 2000 bis 2008 komplette Fentanylpflaster oral aufnahmen [11]. Davon wurden 56 Patienten auf eine Intensivstation aufgenommen, 14 mussten kontrolliert beatmet werden und in 8 Fällen wurde eine kontinuierliche Naloxoninfusion als Therapieform gewählt. In einer weiteren Arbeit [5] wird das Behandlungsmanagement einer oralen Fentanylinkorporation am Beispiel eines 32-jährigen Mannes beschrieben, der in suizidaler Absicht zwei illegal erworbene Fentanylpflaster gekaut hat. Auch aus Deutschland sind Fallberichte über eine lebensbedrohliche Anwendung von Fentanyl bekannt [9]. Wie in den zitierten Chatbeiträgen zu Fentanyl zu lesen ist, werden die entsorgten Pflaster zur Beschaffung des Opioides genutzt, da in ihnen noch immer genügend Wirkstoff enthalten ist.

In der vorliegenden Untersuchung wurde Oxycodon mit 966 Nennungen an 5. Stelle der Substanzen ermittelt. Dabei wurden vor allem orale, intravenöse und nasale (Tab. 2) Inkorporationsarten erwähnt. In einer Studie zum Missbrauch von Oxycodon durch Jones et al. wurde eine Charakterisierung typischer nichtmedizinischer Benutzung von Oxycodon versucht. Es wurden jeweils 25 intravenös missbrauchende und 25 intranasal missbrauchende Personen verglichen. Intravenös Missbrauchende waren seltener in einem Beschäftigungsverhältnis, hatten einen zeitigeren Einstieg in den Missbrauch illegaler Drogen und einen erhöhten aktuellen Heroinkonsum. Abhängige wurden initial eher durch eine Schmerzbehandlung mit Oxycodon in Kontakt gebracht. Der Erwerb über das Internet oder den Besuch mehrerer Ärzte, vorgetäuschte Einweisungen in Notfallambulanzen und gefälschte Rezepte waren übliche Beschaffungswege vor allem bei intravenösen Nutzern. Betont wird die häufige Kombination von Oxycodon mit dem Missbrauch anderer Opioide (hauptsächlich Heroin) in der Gruppe der intravenös Missbrauchenden [6].

In den USA lag der pro Kopf Verbrauch an Oxycodon 2010 bei 190 mg und 2011 bereits bei 211,4 mg. In Deutschland betrug der pro Kopf Verbrauch 2010 an Oxycodon 29,7 mg, 2011 waren es bereits 31,6 mg (<http://www.painpolicy.wisc.edu/opioid-consumption-data>).

In der Anästhesie verwendete Substanzen wie Piritramid, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil und Pethidin spielen – möglicherweise auf Grund ihrer geringeren Verfügbarkeit - nur eine untergeordnete bzw. keine Rolle bezüglich ihrer Nennung.

Neue Bestrebungen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit von Opioidanalgetika beziehen sich auf die Herstellung einer so genannten „tamper-resistant formulation“ (manipulationsstabile Formulierung). Erste Daten deuten darauf hin, dass solche Formulierungen (z.B. bei Oxycodon und Morphin) Manipulationen wie mechanische Zerkleinerung, Herstellung von Lösungen oder Hitzebehandlungen erschweren [7]. Erreicht werden diese Effekte auch zum Beispiel durch die Kombination von Naltrexon und Naloxon mit Morphin beziehungsweise Oxycodon [19], [1], [14], [16]. Unsere Ergebnisse deuten ebenfalls an, dass die Entwicklung solcher Formulierungen sinnvoll sein könnte. Dennoch soll betont werden, dass die Missbrauchsproblematik von Opioiden nicht primär durch pharmazeutische Formulierungstechniken gelöst werden kann. An erster Stelle sollten die Ursachen für Missbrauchsverhalten adressiert werden – dies ist eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe. Weiterhin darf das „nicht bestimmungsgemäße“ Verschreiben von Opioiden durch Ärztinnen und Ärzten – also die nicht indikationsgerechte Einleitung, Fortführung bzw. Nicht-Beendigung einer Opioidtherapie – nicht unbeachtet bleiben, wenn die „nicht bestimmungsgemäße“ Verwendung von Opioiden thematisiert wird.

Fazit:

Die Substanzen Tramadol, Codein, Morphin und Tilidin sind die am häufigsten im Kontext eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs in einem Internetforum erwähnten Substanzen. Dabei wird die ursprüngliche Applikationsform häufig verändert und/oder durch Manipulationen Veränderungen der Pharmakokinetik mit dem Ziel eines schnelleren und intensiveren Wirkeintritts vorgenommen. Selbst "sicher" scheinende Arzneimittelformulierungen wie transdermale Therapiesysteme und retardierte Opiode sind für den Missbrauch geeignet. Kritisch muss die empfohlene Entsorgung der gebrauchten und zusammengefalteten transdermalen Therapiesysteme in den Hausmüll diskutiert werden.

Auch wenn die Häufigkeit des tatsächlichen Missbrauchs therapeutischer Opiode sich aus einer solchen Untersuchung nicht ableiten lässt, ist das Risikopotential angesichts der großen Menge der in Deutschland verschriebenen Opiode und der aus den USA berichteten Tendenzen gegeben. Eine Sensibilisierung klinisch tätiger Mitarbeiter für Art und Umfang des Missbrauches therapeutischer Opiode, gekoppelt mit einem leitliniengerechten Einsatz von Opioiden erscheint sinnvoll.

Literaturverzeichnis:

1. Bannwarth B (2012) Will abuse-deterrent formulations of opioid analgesics be successful in achieving their purpose? *Drugs* 72:1713-1723
2. Butler SF, Fernandez KC, Chang A et al. (2010) Measuring attractiveness for abuse of prescription opioids. *Pain medicine* 11:67-80
3. Cicero TJ, Inciardi JA (2005) Potential for abuse of buprenorphine in office-based treatment of opioid dependence. *The New England journal of medicine* 353:1863-1865

4. Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH et al. (2005) Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 14:851-859
5. Faust AC, Terpolilli R, Hughes DW (2011) Management of an oral ingestion of transdermal fentanyl patches: a case report and literature review. *Case reports in medicine* 2011:495938
6. Jones JD, Vosburg SK, Manubay JM et al. (2011) Oxycodone abuse in New York City: characteristics of intravenous and intranasal users. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions* 20:190-195
7. Kopecky E, Flemming R, Varanasi R et al. (2013) Oxycodone Deterx, an extended release, tamper-resistant formulation for management of chronic pain. *Journal of Pain* 14:68
8. Maier C (2008) [Addiction is also a disease]. *Schmerz* 22:639-643
9. Maier C, Leclerc-Springer J (2012) [Life-threatening fentanyl and propofol addiction: interview with a survivor]. *Der Anaesthesist* 61:601-607
10. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H et al. (2010) Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain physician* 13:401-435
11. Mrvos R, Feuchter AC, Katz KD et al. (2012) Whole fentanyl patch ingestion: a multi-center case series. *The Journal of emergency medicine* 42:549-552
12. Mutschler J, Diehl A, Kiefer F (2007) [Illegal purchase of psychotropic drugs from the internet]. *Der Nervenarzt* 78:818-820
13. Nazarzadeh M, Bidel Z, Carson KV (2014) The association between tramadol hydrochloride misuse and other substances use in an adolescent population: phase I of a prospective survey. *Addictive behaviors* 39:333-337
14. Passik SD (2014) Tamper-Resistant Opioid Formulations in the Treatment of Acute Pain. *Advances in therapy*
15. Radbruch L, Glaeske G, Grond S et al. (2013) Topical review on the abuse and misuse potential of tramadol and tilidine in Germany. *Substance abuse: official publication of the Association for Medical Education and Research in Substance Abuse* 34:313-320
16. Raffa RB, Taylor R, Jr., Pergolizzi JV, Jr. (2014) Sequestered naltrexone in sustained release morphine or oxycodone - a way to inhibit illicit use? *Expert opinion on drug safety* 13:181-190
17. Roussin A, Bouyssi A, Pouche L et al. (2013) Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PloS one* 8:e76499

18. Scharnagel R, Kaiser U, Schutze A et al. (2013) [Chronic non-cancer-related pain. Long-term treatment with rapid-release and short-acting opioids in the context of misuse and dependency]. Schmerz 27:7-19
19. Schneider JP, Matthews M, Jamison RN (2010) Abuse-deterrent and tamper-resistant opioid formulations: what is their role in addressing prescription opioid abuse? CNS drugs 24:805-810
20. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R (2013) Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. Deutsches Arzteblatt international 110:45-51
21. Stoeckert JD, Essary AC, Ou C et al. (2009) The risk of tramadol abuse and dependence: findings in two patients. JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants 22:31-32, 34-35
22. Woodcock J (2009) A difficult balance--pain management, drug safety, and the FDA. The New England journal of medicine 361:2105-2107

Erklärung zum Interessenkonflikt:

Autor RK erhielt Zuwendungen für Fort- und Weiterbildungen von den Firmen Mundipharma und Grünenthal. Autor WM erhielt Zuwendungen für Vorträge von MSD, Mundipharma, Grünenthal, Pfizer, Cephalon und Shire sowie für Beratertätigkeit von Mundipharma, Grünenthal, QRx Pharma und Medicines Company. Autor AZ erhielt Zuwendungen für Vorträge von Jansen Cilag und Grünenthal.

5. Diskussion:

Aus der Analyse eines deutschsprachigen Internetdrogenportals in den Jahren 2010 und 2013 ergaben sich wichtige Hinweise zum Umgang mit Opioidanalgetika. Es konnte gezeigt werden, dass Substanzen, welche primär zum therapeutischen Gebrauch bestimmt sind, in der Missbrauchsszene zur Anwendung kommen. Dies sind in der Reihenfolge der Nennungen Tramadol, Codein, Tilidin, Morphin und Oxycodon. Die anderen in der Arbeit untersuchten Opioide erschienen in weniger als 10% der Nennungen. Diese Ergebnisse unterstützen unter anderem die Notwendigkeit auch Substanzen der WHO- Stufe II unter die Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes zu stellen, wie es per 01. Januar 2014 für Tilidin/ Naloxon-Tropfen bereits durchgeführt wurde. Das Beispiel des "Valoron- Toastes" in der Arbeit zeigt die Notwendigkeit dieser Maßnahmen.

Auch die scheinbar relativ sicheren transdermalen Therapiesysteme sind zum Missbrauch geeignet. Ihre Retardierung kann teilweise einfach aufgehoben werden. Beschreibungen darüber finden sich im Internet. Deshalb muss über eine sachgerechte Entsorgung, möglicherweise über die abgebende Apotheke, diskutiert werden, denn der verbleibende Anteil der Wirkstoffe in den benutzten Pflastern ist relativ groß.

In ähnlicher Weise sollte die Rückgabe von Opioidanalgetika, die in der Häuslichkeit bei Unverträglichkeit, Therapiebeendigung oder Tod des Patienten verbleiben, kontrolliert erfolgen, damit diese nicht einem missbräuchlichen Einsatz zur Verfügung stehen. Überlegungen über eine verbesserte Einnahmekontrolle verordneter Opioide im ambulanten Sektor sind unter diesem Gesichtspunkt genauso zu fordern. Die rechnerische Kontrolle über den zu erwartenden Verbrauch muss bei jeder Neuverordnung erfolgen. Dies gelingt nur bei entsprechender Sensibilisierung klinisch tätiger Mitarbeiter für Art und Umfang des Missbrauches therapeutischer Opioide, verbunden mit einem leitliniengerechten Einsatz von Opioiden.

6. Schlussfolgerungen dieser Arbeit

1. Notwendigkeit der Unterstellung unter das Betäubungsmittelgesetz auch von Substanzen der WHO- Stufe II
2. Sachgerechte Entsorgung von gebrauchten transdermalen Therapiesystemen sowie von übrig gebliebenen Opioidanalgetika
4. Verbesserte Patienteninformation hinsichtlich Einnahme und Verwahrung von Opioidanalgetika
5. Sensibilisierung klinisch tätiger Mitarbeiter für Art und Umfang des Missbrauches therapeutischer Opioide, verbunden mit einem leitliniengerechten Einsatz von Opioiden

7. Literaturverzeichnis der Publikationsvorstellung

Cohen M, Quintner J, Buchanan D. (2013) Is chronic pain a disease? Pain Med. 14(9):1284- 1288.

Häuser W, Schmutzer G, Hinz A, Hilbert A, Brähler E. (2013) Prevalence of chronic pain in Germany. A representative survey of the general population. *Schmerz* 27(1):46-55.

Höllt V., Allgaier A. 2010, Analgetika In: Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K. Hrsg. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage, München: Elsevier Urban und Fischer, 219- 244.

Jones JD, Vosburg SK, Manubay JM, Comer SD. (2011) Oxycodone abuse in New York City: characteristics of intravenous and intranasal users. *Am J Addict.* 20(3):190-195.

Kopecky E, Flemming R, Varanasi R et al. (2013) Oxycodone Deterx, an extended release, tamper-resistant formulation for management of chronic pain. *Journal of Pain* 14:68

Krolop L, Jaehde U, (2011) Complianceförderung in der Arzneimitteltherapie Chancen und Grenzen. *Internist* 53:99–107

LONTS: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html>, zugegriffen am 24.02.2015

Merskey H, Bogduk N (1994) Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In: IASP Task Force on Taxonomy, Hrsg. *Classification of Chronic Pain*. Zweite Aufl. Seattle: IASP Press, 209–214.

Mutschler E., Geisslinger G, Kroemer H K, Menzel S, Ruth P, 2012, Mutschler Arzneimittelwirkungen, 10. Auflage, WVG Stuttgart, Kap. 4.6

Mutschler² E., Geisslinger G, Kroemer H K, Menzel S, Ruth P, 2012, Mutschler Arzneimittelwirkungen, 10. Auflage, WVG Stuttgart, Kap. 11.5.3

Petzke F, Kohlmann T (2014) Just one number alone will not suffice: For a differentiating epidemiological collation of chronic pain. *Schmerz* 28(5):457-458.

Radbruch L, Schaible HG. (2013) When the pain is gone then you are dead. Schmerz. 27(5):452-453.

Raffa RB, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr. (2014) Sequestered naltrexone in sustained release morphine or oxycodone - a way to inhibit illicit use? Expert Opin Drug, Saf. 3(2):181-190.

Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. (2009) Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. Am J Manag Care. 15(6):e22-33.

Scharnagel R, Kaiser U, Schütze A, Heineck R, Gossrau G, Sabatowski R. (2013) Chronic non-cancer-related pain. Long-term treatment with rapid-release and short-acting opioids in the context of misuse and dependency]. Schmerz. 27(1):7-19.

Schneider JP, Matthews M, Jamison RN. (2010) Abuse-deterrent and tamper-resistant opioid formulations: what is their role in addressing prescription opioid abuse? CNS Drugs. 24(10):805-810.

Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. (2013) Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. Dtsch Arztebl Int. 110(4):45-51.

Willweber- Strumpf A. Missbrauch, Abhängigkeit. 2001. In: Zenz M, Jurna I, Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Auflage , WVG Stuttgart, 875

Wolff R, Clar C, Lerch C, Kleijnen J (2011) Epidemiology of chronic non-malignant pain in Germany. Schmerz 25(1): 26-44.

8. Anhang

8.1. Danksagung

Für die zu Teil gewordene Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich vor allem bei meinen Mitautoren Frau Dr. med Annette Zimmer und Herrn Prof. Dr. med. Winfried Meißner bedanken. Beide sind für mich nicht nur Mitstreiter und Koautoren bei dieser Publikation sondern auch wichtige Kollegen im täglichen Alltag der Patientenversorgung und Ausbildung des medizinischen Nachwuchses der Thüringer Schmerztherapeuten. Sie sind für mich Vorbild und kraftgebend bei der Bewältigung der alltäglichen bürokratischen und administrativen Schwierigkeiten, die mich, einem klinisch und am Patienten tätigen Mediziner an einem nicht universitären Krankenhaus, ständig begleiten.

Der gleiche Dank gilt meinen Kollegen am Klinikum Altenburger Land und meinen ehemaligen Kollegen am Rudolf- Elie- Krankenhaus in Eisenberg, die mir neben meiner beruflichen Tätigkeit die Zeit gaben, die vorgelegte Arbeit zu erstellen, mich persönlich und beruflich weiter zu bilden.

Ganz besonderer Dank gilt meiner ehemaligen Chefärztin Frau Dr. med. MBA Martina Lange vom Krankenhaus in Eisenberg, die mir den Kontakt zu meinen Mitautoren ermöglichte und mich bei meiner beruflichen Entwicklung erheblich förderte.

Dank gilt meinen Freunden und Eltern, die für mich die Arbeit gelesen haben und bei Korrekturen von Tippfehlern und der Gliederung des Textes halfen. Im Besondern danke ich Frau Peggy Seidel und Herrn Dr. Hans- Jürgen Michel bei der Unterstützung der Zusammenstellung und Auswertung der Literatur.

Meinen Eltern danke ich zusätzlich für die fortwährende Unterstützung von Kindesbeinen an, während des Studiums und bei der Organisation des Alltages bis zum heutigen Tag. Ihr seid die Besten, die ich bekommen konnte!

Abschließend gilt mein größter Dank meiner lieben Frau Gan- Ölsie, die mir eine Unterstützung in jeglicher Hinsicht ist und mit sanfter Hand kontinuierlich den Fortgang der Arbeit anmahnte.
Bi dschamd hairtai!

Jena am 14.04.2015

8.2. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die geltende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität Jena bekannt ist. Ich habe die vorgelegte Dissertation selbst angefertigt und Textabschnitte Dritter gekennzeichnet sowie die angeführten Literaturquellen und Internetadressen im Literaturverzeichnis aufgeführt.

Herr Prof. Dr. Meißner und Frau Dr. Zimmer, beide von der Sektion Schmerztherapie der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, haben mich bei der Überarbeitung und Korrekturlesung des Textes sowie mit Hinweisen auf aktuelle Literaturquellen unterstützt. Die Hilfe eines Promotionsberaters habe ich nicht in Anspruch genommen. Desweiteren habe ich an Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen erbracht, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen.

Die Dissertation wurde nicht als Prüfungsarbeit für eine staatlich oder eine andere wissenschaftliche Prüfung und auch nicht ganz oder in wesentlichen Teilen bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht.